

Ma thèse s'inscrit dans le cadre d'études menées à l'interface chimie-biologie, avec pour objectifs la synthèse de standards nécessaires à l'identification de nouveaux métabolites lipidiques, l'étude de leur mode de production et la caractérisation de leurs propriétés biologiques. Les travaux ont porté sur une branche émergente du métabolisme du cholestérol, impliquant les 5,6-époxycholestanol (5,6-ECs), dont certains métabolites jouent un rôle clé dans le développement du cancer du sein. Une synthèse d'un analogue sulfoné non hydrolysable du cholestane-5 $\alpha$ ,6 $\beta$ -diol-3 $\beta$ -O-sulfate (CDS), le cholestane-5 $\alpha$ ,6 $\beta$ -diol-3 $\beta$ -sulfonate (CDSN), a été mise au point. La disponibilité de ce standard a permis de remettre en question le rôle exclusivement inactif des sulfates de stérols, en mettant en évidence leur activité biologique, notamment des effets antiprolifératifs et synergiques avec le Tamoxifène sur des cellules tumorales mammaires. Par ailleurs, j'ai mis en évidence l'implication du cytochrome CYP27A1 dans l'hydroxylation de l'OCDO, un oxystérol pro-tumoral, en un dérivé présentant des propriétés antiprolifératives, révélant une nouvelle voie de régulation du métabolisme lipidique dans le contexte de la cancérogenèse mammaire. Enfin, la glutathion S-transférase humaine hGSTA1 a été identifiée comme l'enzyme catalysant la biosynthèse de la Dendrogénine A (DDA), un métabolite conjugué du 5,6 $\alpha$ -EC et de l'histamine, présentant des propriétés suppressives de tumeurs. Il a également été montré que cette voie est altérée dans le cancer du sein. Ces travaux ont permis de découvrir de nouvelles voies de biosynthèse impliquant des enzymes jusqu'alors non attribuées à ces transformations lipidiques, de révéler de nouveaux substrats et d'identifier des activités biologiques associées à certains oxystérols. En élargissant les connaissances sur le métabolisme lipidique centré sur les 5,6-ECs, ces résultats ouvrent des perspectives prometteuses pour l'identification de biomarqueurs et le développement de nouvelles approches thérapeutiques dans les pathologies lipidiques et le cancer.

Veillez agréer, Madame, Monsieur, l'expression des salutations distinguées.

Silia Ayadi